

Blutaustausch bei Neugeborenen

Übersicht über die Austauschtransfusionen
an der Universitäts-Kinderklinik Mainz
in den Jahren 1955 bis 1965

1966

VON HERIBERT HUGO ALTER

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. U. Köttgen

B L U T A U S T A U S C H
B E I N E U G E B O R E N E N

- Übersicht über die Austauschtransfusionen
an der Universitäts-Kinderklinik Mainz
in den Jahren 1955 bis 1965 -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

vorgelegt von

Heribert Hugo Alter
aus Bingen

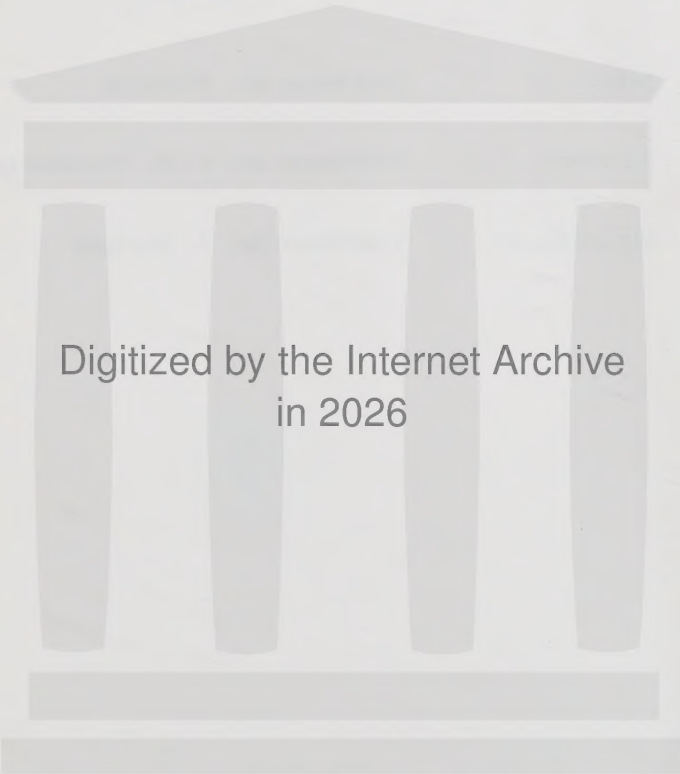
Mainz 1966



Dekan: Professor Dr. Diethelm

Referent: Professor Dr. F.-K. Friederiszick

Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Allgemeines	1
A. Morbus haemolyticus neonatorum	1
B. Die Hyperbilirubinaemie	3
II. Übersicht über die Serologie	4
A. Die Blutgruppenmerkmale und ihre klinische Bedeutung	4
B. Die Vererbung von Blutgruppenmerkmalen	6
C. Nachweis von Antikörpern	6
III. Klinik und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum	8
A. Der klinische Verlauf	8
B. Die Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum	11
IV. Geschichte und Technik der Austauschtransfusion	12
V. Methodik	17
A. Auswertung der Krankenblätter	17
B. Angewandte statistische Methoden	17
VI. Austauschtransfusionen in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik in Abhängigkeit	21
A. Von der Anzahl der Kinder, bei denen eine Austauschtransfusion durchgeführt wurde	21
B. Von der Anzahl der behandelten Kinder	21
C. Zur Anzahl der Kinder, bei denen eine Austauschtransfusion mehrmals durchgeführt wurde	27
D. Vom Geschlecht	29
E. Vom Lebensalter	31

	Seite
VII. Todesfälle	36
A. Anzahl der Todesfälle insgesamt	36
B. Einfluß der Austauschtransfusio- nen auf die Überlebenschance	38
VIII. Blutgruppen der Kinder und deren Mütter	40
A. Blutgruppenbeziehung Mutter - Kind	40
B. Unterschiede der Häufigkeit der einzelnen Blutgruppen zur Norm der Bevölkerung	42
IX. Der Bilirubinspiegel vor der Aus- tauschtransfusion	46
X. Diskussion	49
XI. Zusammenfassung	55
XII. Literaturverzeichnis	58

I. ALLGEMEINES

A. Morbus haemolyticus neonatorum

Der Morbus haemolyticus neonatorum ist eine Hämolyseerkrankung des Neugeborenen (Erythroblastosis fetalis). Bei dieser Erkrankung des Neugeborenen kommt es in Folge einer Unverträglichkeit zwischen mütterlichem und kindlichem Blut zu einer Schädigung des Neugeborenen.

Jedes Kind erbt die eine Hälfte der Blutgruppenmerkmale von seinem Vater, die andere von der Mutter. Erbt das Kind nun vom Vater ein Blutgruppenmerkmal, das die Mutter selbst nicht besitzt, so kann die Mutter gegen das ihr fremde Antigen, Antikörper bilden. Die kindlichen Erythrozyten, die in den mütterlichen Kreislauf gelangt sind, tragen das fremde Antigen und veranlassen also die Mutter, spezifische Antikörper zu bilden. Hat sie dann genügend Antikörper produziert, so gelangen diese wiederum in den kindlichen Kreislauf, finden dort das zu ihnen passende Antigen und setzen sich mit diesem auseinander. Es kommt also zur Antigen-Antikörperreaktion in vivo. Die Folge ist die Hämolyse, also eine Zerstörung der kindlichen Erythrozyten. Diese in vivo ablaufende Antigen-Antikörperreaktion, die wohl intravasal vor sich geht, führt dann zum Symptomenkomplex der fetalen Erythroblastose.

Es werden drei Erscheinungsformen unterschieden:

- 1.) Der Hydrops congenitus universalis
- 2.) Der Ikterus gravis

3.) Die Anaemia neonatorum

Mit Sicherheit spielen bei den erkrankten Neugeborenen die Art der Antikörper, die Qualität und hauptsächlich die Sensibilisierungsbereitschaft der Mutter eine Rolle. Die Sensibilisierung der Mutter ist möglich durch vorausgegangene unverträgliche Bluttransfusionen oder -injektionen, Gewebetransplantationen, am häufigsten aber durch eine oder mehrere Schwangerschaften. Die häufigsten und gefährlichsten Erythroblastosen treten bei einer Unverträglichkeit im Rh.-Blutmerkmalsystem auf, wobei etwa 90 % der Fälle auf einer Unverträglichkeit gegen den Rh.-Standardfaktor, bzw. das Rh.-Merkmal D beruhen. Die restlichen 10 % verteilen sich auf die übrigen Merkmalsysteme, Rhesus-Untergruppen, Kell, Fya u. andere Blutmerkmalsysteme.

Die ABO-Unverträglichkeit liegt im klassischen Blutgruppensystem und liegt in ihrer Häufigkeit etwa der im Rh-System gleich. Ein wesentlicher Unterschied jedoch ist, daß die meisten im ABO-System liegenden Unverträglichkeiten gutartiger verlaufen. Es muß nicht bei jeder ABO-Ungleichheit eine Austauschtransfusion vorgenommen werden. Von der Voraussetzung ausgehend, daß eine Schwangere gegen jedes ihr fremde Merkmal, das das Kind von seinem Vater ererbt hat, das sie selbst nicht besitzt, Antikörper bilden kann, müßte die Zahl der fetalen Erythroblastosen sehr groß sein. In der Praxis jedoch muß nur auf ungefähr 200 Geburten in etwa mit einem Morbus haemolyticus neonatorum gerechnet werden (17).

B. Die Hyperbilirubinaemie.

Ein Teil der Hyperbilirubinaemien bei Neugeborenen blieb bis heute noch ätiologisch unklar. Da sie sich oft abnorm lange hinziehen, fallen sie unter den nichtssagenden Begriff des "Icterus neonatorum prolongatus". Daneben wird oft der Ausdruck "Belastungsikterus" verwendet (51).

Kongenitale Atresien und Stenosen der Gallengänge werden sehr selten gefunden und fallen nicht ins Gewicht. Dagegen sollte bei einer Hyperbilirubinaemie immer an Toxoplasmose, Listeriose, Lues connata und Cytomegalie gedacht werden. Daneben ist auch manchmal eine Sepsis und eine diaplazentar übertragene Hepatitis für dieses Krankheitsbild verantwortlich. Weiterhin sind Kinder diabetischer Mütter gefährdet. Bei entsprechender Familienanamnese sollte auch an eine der konstitutionellen haemolytischen Anaemien gedacht werden, die schon kurz nach der Geburt auftreten können.

Zweifelloos die häufigste Ursache einer Hyperbilirubinaemie ist die Leberunreife bei Neugeborenen, besonders bei Frühgeburten (14). Sehr oft besteht eine Insuffizienz der Koppelung des Bilirubins an Glukuronsäure durch das Ferment Glucuronosyltransferase. Dabei sind die Leberzellen infolge eines aus der Fetalzeit andauernden Enzymmangels noch nicht in der Lage, das aus dem Erythrozytenabbau stammende reine Bilirubin mit Glukuronsäure zu konjugieren und dadurch ausscheidungsfähig zu machen (69).

Durch das angeborene Fehlen der Galaktose-1-phosphat-Uridyl-Transferase, die bei der Umwandlung von Galaktose in Glukose beteiligt ist, kann es wenige Tage nach der Geburt zu einer Galaktosaemie kommen, bei

der ebenfalls ein schwerer Ikterus auftritt. Verschiedene Autoren machen die Hypoxie unter und nach der Geburt, wie auch allgemeine Geburtsbelastungen für die Hyperbilirubinaemie verantwortlich. Es fehlen dafür aber weitgehend Belege durch eigene Beobachtung und in der Literatur (37, 51). Dagegen finden sich Hinweise, die verschiedentlich von Autoren bestätigt wurden, daß die Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum auf Medikamente zurückzuführen ist, wie z. B. durch Vitamin-K-Substitute (22, 51, 69). Steroidhormone erhöhen den Bilirubin-Spiegel durch Konkurrenz um das Enzym Glucuronosyltransferase bei der Koppelung des Bilirubins an die Glukuronsäure (47).

II. ÜBERSICHT ÜBER DIE SEROLOGIE

A. Die Blutgruppenmerkmale und ihre klinische Bedeutung

Unter Blutgruppen versteht man vererbte Erythrozytenmerkmale, die sich serologisch mit Hilfe von spezifischen Antikörpern als an den Erythrozyten verankerte Antigene feststellen lassen. Die einzelnen Blutgruppenmerkmale lassen sich zu Systemen zusammenfassen, die voneinander unabhängig weitervererbt werden. Das folgende Schema zeigt einige der bisher bekannten Blutgruppensysteme in ihrer klinischen Bedeutung.

Blutgruppen- systeme	Antikörper		Als Ursache	
	Bezeich- nung	Primäres Vorkommen (X)	einer hä- molyt. Transfu- sionsre- aktion	eines Morbus haemolyticus neonatorum
A B O	Anti - A Anti - B	normal normal	++++ ++++	++ +
M N S	Anti - M Anti - N Anti - S	selten selten 0	(+) - +	- ? ?
P	Anti - P	selten	-	?
Rhesus (Rh)	Anti - D Anti - C Anti - E	0 0 0	+++ + +	++++ + +
Lutheran	Anti-Lu ^a	0	(+)	-
Kell	Anti - K Anti - k	0 0	+ (+)	(-) -
Lewis	Anti-Le ^a Anti-Le ^b	selten selten	(+) (+)	- -
Duffy	Anti-Fy ^a	0	(+)	-
Kidd	Anti-JK ^a	0	-	((+))

(X) Im Serum von Personen, die nie schwanger waren und nie Bluttransfusionen oder Fremdblutinjektionen erhalten haben (nach Fanconi, 20).

B. Die Vererbung von Blutgruppenmerkmalen

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse über das Rh-System genügt die Einteilung Rh-positiv und rh-negativ nicht. Nach Fischer und Race gibt es mehrere enggekoppelte allelomorphe Genpaare, die an benachbarten Stellen (loci) des Chromosoms lokalisiert sind. Sie werden mit Cc, Dd, Ee bezeichnet. Hierdurch ergeben sich bei der Vererbung acht verschiedene Kombinationsmöglichkeiten: CDE, cde, CdE, Cde, cDE, CDe, cDe, cdE. Wer das wichtige Grundantigen D besitzt, ist in jedem Falle Rh; d ist gleichbedeutend mit rh. Alle Faktoren können antigen wirken u. Sensibilisierung hervorrufen, so daß die Unterscheidung von Rh und rh nur eine grobe Orientierung bedeutet.

C. Nachweis von Antikörpern

Die Diagnose des Morbus haemolyticus neonatorum stützt sich neben dem klinischen Befund auf die entsprechende Blutgruppenkonstellation, die Erythroblastose im Blutbild und die abnorme und abnorm schnelle Erhöhung der Bilirubinwerte im Blutserum. Sie wird gefestigt durch den positiven Ausfall des Coombstestes.

1. Direkter Coombstest

Die gewaschenen Neugeborenen-Erythrozyten mit unbekanntem Antikörpergehalt werden mit Coombs-Serum versetzt. Dieses ist ein Kaninchenserum, das gegen menschliches Globulin sensibilisiert worden ist, und das die mit inkompletten Anti-

körpern beladenen Erythrozyten zur Agglutination bringt. Wenn also die Neugeborenen Erythrozyten agglutininieren, weil sie mit mütterlichen Antikörpern beladen sind, ist der Coombs-Test positiv ausgefallen.

2. Indirekter Coombs-Test

Ein Serum mit unbekanntem Antikörpergehalt wird mit Test-Erythrozyten, die dem gesuchten Antikörper entsprechen, gemischt. Sind in dem Serum Antikörper enthalten, werden die Test-Erythrozyten, sofern sie das zu dem Antikörper passende Antigen besitzen, beladen. (1. Phase: Antigen-Antikörper-Reaktion in vitro) Das Reaktionsgemisch wird dann dreimal in physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Zu dem Erythrozyten-Sediment wird dann Coombserum hinzugefügt. Es tritt eine Agglutination auf, wenn die Erythrozyten mit Antikörpern beladen sind (2. Phase). Der indirekte Coombs-Test ist also positiv ausgefallen. Bleibt die Agglutination aus, so waren in dem Serum keine Antikörper, oder aber das zu dem im Serum enthaltenen Antikörper passende Antigen war an dem Testerythrozyt nicht vorhanden. Die Spezifität des Antikörpers kann man dann mit Hilfe von speziellen Testerythrozyten auch im indirekten Coombs-Test differenzieren.

Es gibt noch zahlreiche weitere Methoden, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (6, 16).

Der Antikörpernachweis bei der ABO-Unverträglichkeit ist nicht so einfach wie bei der Rhe-

sus-Inkompatibilität. Hier stören die natürlicherweise vorhandenen Antikörper, die Isoagglutinine. Eine Abgrenzung derselben gegen Immunantikörper gelingt nicht ohne weiteres. Selbst wenn dieser Nachweis möglich ist, wird damit keineswegs eine Aussage auf den Gesundheitszustand des zu erwartenden Kindes möglich. Es fehlt eben hier ein einfacher Test wie der direkte Coombstest an dem kindlichen Erythrozyten, der auch in den meisten Fällen entscheidend für die Therapie -Austauschtransfusion- ist (16, 17, 32).

III. KLINIK UND THERAPIE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

A. Der klinische Verlauf.

Der klinischen Bedeutung und Schwere nach unterscheiden wir drei Krankheitsmanifestationen, die fließend ineinander übergehen:

Die harmlosere Verlaufsform ist die Anaemia neonatorum, bei der das Krankheitsbild oft gar nicht klinisch manifest wird.

Die häufigste Manifestation des Morbus haemolyticus neonatorum ist der Icterus gravis neonatorum, der sich wenige Stunden nach der Geburt entwickelt, wenn die Kinder nicht schon icterisch geboren werden. Oft entwickelt sich gleichzeitig oder einige Zeit später eine Anaemie, die manchmal auch nach mehreren Monaten eine erneute Einweisung zur Folge hat, aber dann relativ leicht durch zwei bis

drei kleine Bluttransfusionen überwunden wird. Das Fruchtwasser, die Placenta und die Eihäute sind oft grünlich verfärbt, die Placenta meist groß und ödematös bei intrauteriner Schädigung der Frucht. Während bei normalen Neugeborenen nur einzelne Erythroblasten und noch seltener noch frühere Vorstufen aus der roten Reihe gefunden werden, ist dies beim Morbus haemolyticus neonatorum regelmäßig der Fall: Normoblasten und Erythroblasten können mehr als 50 % der kernhaltigen Blutzellen ausmachen. Deshalb wird das Krankheitsbild auch Neugeborenen-Erythroblastose genannt. Eine gleiche Verschiebung zu unreifen Formen zeigt auch das Blutbild der weißen Reihe, ferner findet man eine hohe Reticulocytenzahl. Blutungen in der Haut und wechselnd starke Ödeme sind häufig, resultierend aus einem Prothrombin-Fibrinogen-Mangel. Leber und Milz sind gewöhnlich vergrößert, eine Hypoxämie infolge mangelnder O_2 -Aufnahme der antikörperbeladenen Erythrozyten ist oft Begleiterscheinung.

Der Bilirubinspiegel im Serum, der innerhalb weniger Stunden oft sehr hohe Werte erreicht, gilt als Gradmesser für die Schwere der Erkrankung. Überschreitet nun das Bilirubin die Blut-Liquorschranke und tritt in den Liquor und ins Gehirn über, kommt es zu dem gefürchteten Kernicterus. Unterstützend dürfte dabei die Hypoxämie durch Hämolyse und mangelnde O_2 -Aufnahme der Erythrozyten und wahrscheinlich die sich auch an den Ganglienzellen zellständig abspielende Antigen-Antikörperreaktion wirken. Somnolenz, Aufschreien, Sonnenuntergangsphänomen, Hyperreflexie, Krämpfe sowie Opisthotonus und Rigidität der Muskulatur

sind cerebrale Symptome und können zum Tod führen. Schwerwiegender noch als der Todesfall sind die Spätfolgen nach schwerem Krankheitsverlauf, insbesondere bei verspäteter Austauschtherapie bei der Rhesus-Inkompatibilität. Schwachsinnenformen aller Grade, besonders die spastischen Cerebralparesen, sind die verhängnisvollen Folgen. Die Erythroblastose ist meines Wissens neben der Neugeborenen-Asphyxie die häufigste Ursache der spastischen Cerebralparese.

Bei Überlebenden Kindern ohne Behandlung und bei den leider sehr vielen zu spät richtig klinisch behandelten Kindern bessern sich meist die centralen, hauptsächlich die motorischen Funktionsstörungen sehr langsam bis zu einem gewissen Grade. Leider zeigen auch manchmal rechtzeitig behandelte Kinder noch Spätsymptome. Als weitere Folgen können Taubheit und blaugrüne Verfärbung der Zähne auftreten (29, 44, 61).

Die schwerste Form des Morbus haemolyticus neonatorum, der Hydrops congenitus universalis, ist durch keine Behandlung mehr beeinflussbar. Hierbei sind die Kinder so schwer geschädigt, daß sie entweder intrauterin absterben und schon mazeriert geboren werden, oder nur wenige Stunden lebensfähig sind. Die starken Ödeme erzeugen ein Bild, wie es von Wasserleichen bekannt ist. Sie sind vermutlich auf eine Kapillarschädigung zurückzuführen, die die Folge einer Antigen-Antikörperreaktion ist. Dabei tritt noch ein lebensbedrohliches Lungenödem auf sowie besonders zahlreiche extramedulläre Blutbildungsherde in Leber, Milz und auch in der Haut wegen der enormen Regenerationsbestrebung der Blutbildung, was in geringerem Maße bei jeder Erythroblastose vorkommt.

B. Die Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese, Familienanamnese, sowie auf Schwangerschaftsuntersuchungen der Mutter. Da leider die Schwangerschaftsvoruntersuchungen in Deutschland bei weitaus den meisten Fällen immer noch mangelhaft durchgeführt werden, ist das klinische Bild das erste Anzeichen für eine Diagnosestellung. Gefestigt wird diese anamnestische und klinische Diagnose durch den positiven Ausfall des Coombs-Tests, anderer serologischer Untersuchungen und die Höhe des Bilirubinspiegels.

Die Therapie der Wahl ist die Austauschtransfusion mit gruppengleichem heparinisiertem rh-negativem Blut. Bei der ABO-Inkompatibilität, bei der der Coombs-Test meist negativ ausfällt, sollte Blut der Gruppe O mit niedrigem Anti A- und Anti B - Titer verwendet werden. Grundsätzlich, auch bei den Hyperbilirubinaemien anderer Genese, sollte stets mit der dreifachen Blutmenge des Kindes ausgetauscht werden. Daneben ist ein Penicillinschutz von 100.000 E pro 100 ccm Blut erforderlich. 1 - 2 mg Vitamin K₁ (Konaktion) wegen der Gefahr hypoprothrombinaemischer Blutungen werden empfohlen (29).

Bei entsprechender Anamnese empfiehlt es sich, die Geburt im 8. Monat einzuleiten und unmittelbar danach die Austauschtransfusion durchzuführen. Der Erfolg gleichzeitig mit der Austauschtransfusion verabreichter Prednisongaben ist zweifelhaft (72, 75). Bei später auftretender Anaemie wird mit 30 - 50 ccm Blut i. V. behandelt. Die Indication für

diese kleineren Bluttransfusionen muß fallweise gestellt werden und wird angezeigt sein, wenn die Erythrozytenzahl unter 3 Mill. sinkt, das Hämoglobin unter 60 % (20).

IV. GESCHICHTE UND TECHNIK DER AUSTAUSCHTRANSFUSION

Nachdem beim Morbus hämolyticus neonatorum, wie auch bei schwereren Hyperbilirubinämien der Blutaustausch die Therapie der Wahl geworden ist, soll im Folgenden ein kurzer Abriß über Geschichte und Technik der Austauschtransfusion über die wesentlichsten Entwicklungen informieren.

Bereits 1925 versuchte Hart, wie Wiener und Wexler (74) mitteilen, erfolgreich einen Blutaustausch. Er entnahm aus dem Sinus longitudinalis 300 ccm Blut und führte über die Vena saphena 335 ccm Spenderblut zu. Weder Hart noch andere wiederholten den Versuch; wahrscheinlich aus Unkenntnis der Genese der Erkrankung.

1944 versuchten Wiener und Wexler zweimal einen Blutaustausch, von denen der eine klinisch unter Verwendung mehrerer Entnahmestellen gelang, der andere aber wegen Gerinnungsvorgängen abgebrochen werden mußte (74). Wegen der recht mühsamen Technik wurde bis 1946 wiederum kein Austausch vorgenommen. Erst nach Einführung des gerinnungshemmenden Heparins wurden von beiden Autoren der Blutaustausch in wachsendem Maße durchgeführt. Die Blutzufuhr wurde durch die Vena saphena geleitet, die Blutentnahme aus der Arteria radialis.

Konrad und Rodeck führten den Blutaustausch durch die Vena jugularis interna durch (42).

In Deutschland wurde nach der Schule Wiener die Austauschtherapie seit 1947 vorgenommen (63), in Mainz seit 1949.

Eine bahnbrechende Verbesserung der Technik gab Diamond schon 1948 an. Nach Einführung eines sterilen Katheters in die Nabelvene werden alternierend 10 ccm Blut zugeführt und entnommen. Die Einwände der Schule von Wiener und Wexler (74) gegen diese Technik sind berechtigt, weil dabei nur ein Einwegsystem besteht, wobei sich nie vermeiden läßt, daß andauernd eine größere Menge "Pendelblut" den Wert der Methode wesentlich minderte. Dagegen gibt die Vena saphena /Arteria radialis-Technik die Gewähr, daß nur reines Spenderblut durch die freigelegte Vene eingebracht wurde, nachdem zuvor und dann nochmals, nach Zuführung von 250 ccm Blut, je 0,2 ccm Heparin mittels Dreiwegehahn injiziert wurden. Das aus der Arteria radialis austropfende Blut war ebenfalls unvermischt und wurde in einem graduierten Kolben aufgefangen.

Bis etwa 1953 setzte sich aber doch die von Diamond angegebene Technik allgemein durch (7, 28, 31, 43). Anstelle der anfangs üblichen Gummikatheter werden heute nur noch Polyäthylenkatheter gebraucht. Diese sind durchsichtig und haben den großen Vorteil, daß eventuell im Austauschblut auftretende Blutgerinnsel und Luftblasen vor Eintritt in die kindliche Nabelvene zu erkennen sind. Daraus resultierenden Gefahren kann man somit rechtzeitig entgegenwirken; ein weiterer Fortschritt zur risikolosen Austauschtechnik.

Man verwendete zunächst eine Rotanda-Spritze mit drei Anschlüssen, die folgende Stellungen erlaubte:

1. Frischblut zur kindlichen Nabelvene
2. Abgezogenes Blut zum Auffanggefäß
3. Zufluß zum Gefäß mit Spenderblut

Das gleiche Drei-Wege-System hat ein von der Firma Braun, Melsungen, entwickeltes Austauschgerät, das heute noch oft benutzt wird.

Von Wichtigkeit bei der Austauschtherapie war eine leistungsfähige Blutbank, die speziell auch für den Blutaustausch bei Neugeborenen jederzeit zur Verfügung stand, alle notwendigen Blutuntersuchungen, die nötig waren, sofort durchführte und in der Lage war, das benötigte Blut in kürzester Zeit zu liefern. Praedistiniert waren Blutbanken an den Universitätskliniken, die sich auch als Zentren ausbilden konnten und über die nötige Erfahrung verfügten.

In Mainz stand ab 1. Mai 1954 eine Blutbank zur Verfügung, die der Universitätsklinik angeschlossen ist. Die Mainzer Blutbank ist im Laufe der Jahre erweitert worden und verfügt über große Erfahrungen. Seit ihrer Gründung im Mai 1954 nahm sie den 24-Stunden-Dienst auf und war so in der Lage, jederzeit alle anfallenden Blutuntersuchungen auch bei auszutauschenden Kindern (+) vorzunehmen und das für eine eventuelle Austauschtransfusion benötigte Blut bereitzustellen. Schon 1962 gab es 65 deutsche Kliniken, die in der Lage waren, den Blutaustausch bei Neugeborenen durchzuführen; 86 % davon waren Kinderkliniken. Zu dieser Zeit wurde von 48 % dieser Häuser Citratblut verwendet, dessen schnellere Bereitstellung auch heute noch ein unbestrittener Vorteil ist (49).

Wegen der Citratintoxikation, die fortlaufende Ca-

(+) Der sprachlich nicht ganz korrekte Ausdruck "Austauschkinder" und "ausgetauschte Kinder" ist in der Paediatric üblich und steht der Einfachheit wegen im Folgenden für "Kinder, bei denen eine Austauschtransfusion durchgeführt wurde".

Gaben notwendig machte, gingen immer mehr Kliniken auf die Verwendung von Heparin-Frischblut über. In Mainz wird seit der zweiten Jahreshälfte 1961 nur noch mit Heparinblut ausgetauscht. Die Technik der Austauschtransfusion gewann im Laufe der Jahre ein einheitliches Gesicht. Die Aseptik wird genau so groß geschrieben wie die Beobachtung der richtigen Körpertemperatur. Die Menge des ausgetauschten Blutes beträgt in der Regel das Dreifache der Blutmenge des Kindes, bei einem normalschweren ausgetragenen Kind also ca. 1.000 ccm.

An Instrumentarium wird benötigt:

Scheren, größere und kleinere chirurgische und anatomische Pinzetten, ein Venenfreilegungsbesteck, sterile durchsichtige Polyäthylenkatheter, die gegenüber den Gummikathetern den großen Vorteil der Durchsichtigkeit haben, was bei Thrombenbildungen von großem Wert ist. Die Katheter von 1 - 2 mm Dicke haben eine vorn stumpf verschlossene Spitze und mehrere seitliche Öffnungen und ein am Ende aufsetzbares Ansatzstück. Ferner werden sterile Tupfer, Rekordspritzen und Injektionskanülen und ein Gerät mit Drei-Wege-System benötigt. Daneben ist bei Verwendung von Citratblut die Bereitstellung von Calciumgluconat nötig, wovon 2,0 ml jeweils nach 200 ml Blut zuzugeben sind. Vetren, Analeptica, Cardiac, Sauerstoff sind bereit zu stellen, ebenso Leukoplast und ein Gefäß mit Maßeinteilung zum Auffangen des abgenommenen Blutes.

Der Nabelschnurstumpf wird knapp über dem Hautniveau angefrischt und der Katheter in die Nabelvene eingeführt und soweit geschoben, daß er etwa 10 cm in der

Vena cava zu liegen kommt. Er wird dann an das Drei-Wege-System angeschlossen. Initial werden etwa 30 ml Blut entnommen, die teilweise zur Bestimmung des Bilirubinspiegels gebraucht werden. Alternierend werden jeweils 10 - 20 ml Blut eingeführt und entnommen. Dabei soll langsam vorgegangen werden, um eine Kreislaufüberlastung und eine Überdehnung des rechten Vorhofs zu vermeiden. Je langsamer der Blutaustausch vorgenommen wird, desto mehr Bilirubin kann aus dem Gewebe nachströmen. Die Dauer der Austauschtransfusion soll 1 1/2 bis 2 Stunden betragen. Eine Bilirubinbestimmung ist zum Abschluß immer nötig. Man kann den Katheter drei Tage lang liegen lassen, um weitere Bilirubinbestimmungen und andere Blutuntersuchungen an den nächsten Tagen leicht zu ermöglichen und um eine eventuell notwendige weitere Austauschtransfusion zu vereinfachen. Im allgemeinen wird er heute aber entfernt, um Infektionen vorzubeugen. Antibiotikaschutz ist trotzdem notwendig.
(54)

Heute werden folgende Geräte zur Austauschtherapie verwendet:

- 1.) Braun's Bluttransfusions-Apparat
der Firma Braun, Melsungen.

Das Gerät besteht aus einem Metallkasten, der außer einem Drei-Wege-Hahn und zwei Spezialspritzen die notwendigen Kanülen und Schläuche sowie ein Zusatzstück mit Zwei-Wege-Hahn und einer Polyvinylchloridsonde zum Einführen in die kindliche Nabelvene enthält.

- 2.) Steril Exchange Transfusion Tray der amerik.
Firma Pharmaseal Laboratories - Glendale,
California.

Diese Garnitur ist für einen einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie besteht ebenfalls aus einem Drei-Wege-Hahn, drei Spritzen, verschiedenen Nabelkathetern und einem Blutauffangbeutel. Sämtliches Material besteht aus verschiedenen geeigneten Kunststoffen. Als Vorteil des Gerätes kann man die absolute Sterilität, da es, in steriler Verpackung geliefert, nur einmal benutzt wird, bezeichnen. Weiterhin wird eine Arbeitersparnis für das Personal erzielt.

An verschiedenen Kliniken hat sich das amerik. Gerät, das nur einmal benutzt werden kann, durchgesetzt, während andere Häuser das Gerät der Firma Braun, Mel-sungen, vorziehen. Häufig werden beide Systeme nebeneinander benutzt.

V. M E T H O D I K

A. Auswertung der Krankenblätter.

In diese Untersuchung wurden alle Kinder aufgenommen, die in den Jahren 1955 bis 1965 einschließlich wegen Morbus haemolyticus neonatorum und wegen Hyperbilirubinaemie an der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelt wurden.

Anhand der Lochkartenkartei der Klinik wurden für jedes Jahr unter dem Stichwort "Neugeborene" alle in Frage kommenden Fälle namentlich und mit der Nummer des Krankenblattes erfasst. Sodann wurden die betreffenden Krankenblätter im Archiv herausgesucht. Ihre Auswertung dauerte ein Jahr. Während dieser Zeit konnten die Daten aller Krankengeschich-

ten festgehalten werden. Vier Krankenblätter blieben unauffindbar. Daneben wurden die Stations- und Austauschbücher eingesehen. Dabei konnten auch die nicht vorhandenen Akten in den wichtigsten Daten ergänzt werden.

Für jedes Jahr wurden Tabellen angelegt, in denen für jeden Fall folgende Daten festgehalten wurden:

- 1.) Nummer des Krankenblattes
- 2.) Name, Vorname, Wohnort
- 3.) Geburts-, Aufnahme- und Entlassungsdatum, gegebenenfalls Sterbedatum
- 4.) Diagnosen, Nebentbefunde
- 5.) Blutgruppe des Kindes, soweit feststellbar auch der Mutter und des Vaters
- 6.) Bilirubinspiegel vor der Austauschtransfusion
- 7.) Ausfallen des Coombs-Tests
- 8.) Wurde eine Austauschtransfusion durchgeführt, wenn ja, wie oft
- 9.) Zeitpunkt des Austausches nach der Geburt
- 10.) Blutmenge, mit der ausgetauscht wurde
- 11.) Besondere Anmerkungen

Alle Tabellen wurden anhand dieses Materials aufgestellt und ausgewertet.

B. ANGEWANDTE STATISTISCHE METHODEN

Den verwendeten statistischen Tests ist es gemeinsam, daß sie nach einer festgelegten Methodik eine Entscheidung über bestimmte Hypothesen erlauben.

Grundsätzlich handelt es sich um die Entscheidung, ob man die Null-Hypothese beibehalten kann oder mit einer bestimmten Sicherheit die Alternativ-Hypothese annimmt. Vor der Anwendung eines statistischen Tests sind beide Hypothesen zu formulieren, und eine gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit ist festzusetzen. Unter der Null-Hypothese versteht man zum Beispiel, daß sich zwei in verschiedenen Stichproben beobachtete Häufigkeiten nicht mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Alternativ-Hypothese wäre dann, daß sich die beobachteten Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Der Ausdruck "hinreichende Sicherheit" beinhaltet eine willkürlich festzusetzende Wahrscheinlichkeit, deren Gegenstück Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 genannt wird, das heißt:

$$\text{statistische Sicherheit} = 1 - P_0$$

Ein Ereignis bezeichnet man als statistisch auffällig, wenn die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit $P_0 < 0,05$ ist, und als signifikant, wenn $P_0 < 0,01$ ist.

Das χ^2 - Verfahren

Mit Hilfe des χ^2 -Tests wird die Hypothese überprüft, ob sich beobachtete Häufigkeiten von den nach einer Modellrechnung zu erwartenden Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Modellrechnungen beziehen sich im allgemeinen auf den Fall, daß kein Unterschied besteht. χ^2 errechnet sich nach der Formel:

$$(1) \quad \chi^2 = \sum_{ij} \frac{(B_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

(Koller 41)

wobei E_{ij} die erwartete Häufigkeit und B_{ij} die beobachtete Häufigkeit ist.

Die Freiheitsgrade bestimmen sich zu

$$(2) \quad f = (\text{Zeilenzahl} - 1) \times (\text{Spaltenzahl} - 1)$$

Für verschiedene Irrtumswahrscheinlichkeiten und Freiheitsgrade sind die zugehörigen χ^2 -Werte in einer Tabelle ablesbar, das heißt, man kann vom errechneten χ^2 ausgehend die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit in der Tabelle ablesen.

Für den Fall, daß nur je zwei Klassen vorliegen, vereinfacht sich die Prüfung auf ein Vierfeldschema (Koller 41)

n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

χ^2 berechnet sich nach der Formel:

$$(3) \quad \chi^2 = \frac{(|n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21}| - \frac{n}{2})^2 \cdot n}{n_{.1} \cdot n_{.2} \cdot n_{1.} \cdot n_{2.}}$$

VI. Austauschtransfusionen in der Mainzer Uni-
versitäts-Kinderklinik in Abhängigkeit

A. Von der Anzahl der Kinder, bei denen eine
Austauschtransfusion vorgenommen wurde

In der Mainzer Universitäts-Kinderklinik wurden in den Jahren von 1955 bis 1965 einschließlich 1.043 Austauschtransfusionen bei 844 Neugeborenen durchgeführt. Diese Kinder waren an einem Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rhesus- oder ABO-Inkompatibilität und Hyperbilirubinaemie erkrankt. Die Anzahl der Austauschtransfusionen ist deshalb höher als die der ausgetauschten Kinder, weil es öfter notwendig wurde, einen mehrmaligen Austausch vorzunehmen (Tab. 1, Abb. 1).

Während in den ersten Jahren dieser Übersicht nur wenige Kinder dieser Therapie zugeführt wurden, stieg deren Anzahl von Jahr zu Jahr und betrug 1965 erstmals mehr als 200 Fälle (Abb. 1).

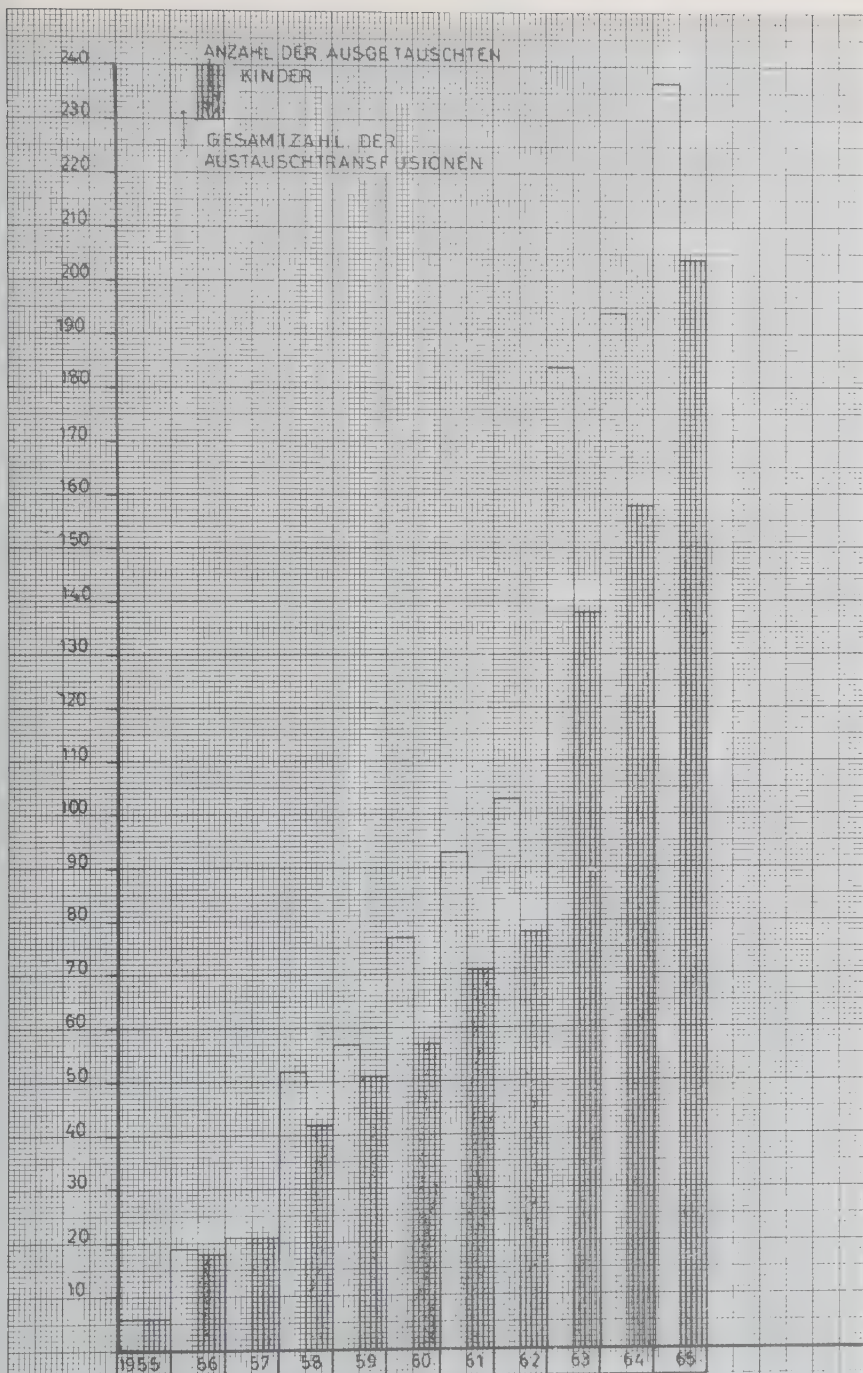
Tab. 2 und Abb. 2 geben die Anzahl der Austauschtransfusionen in den beobachteten Jahren wieder, aufgeschlüsselt nach der Indikationsstellung. In Tab. 2 wird außerdem die Anzahl der Kinder mit Rh- und ABO-Inkompatibilität zusammen wiedergegeben. Damit werden die Kinder mit Inkompatibilität von den nicht inkompatiblen getrennt.

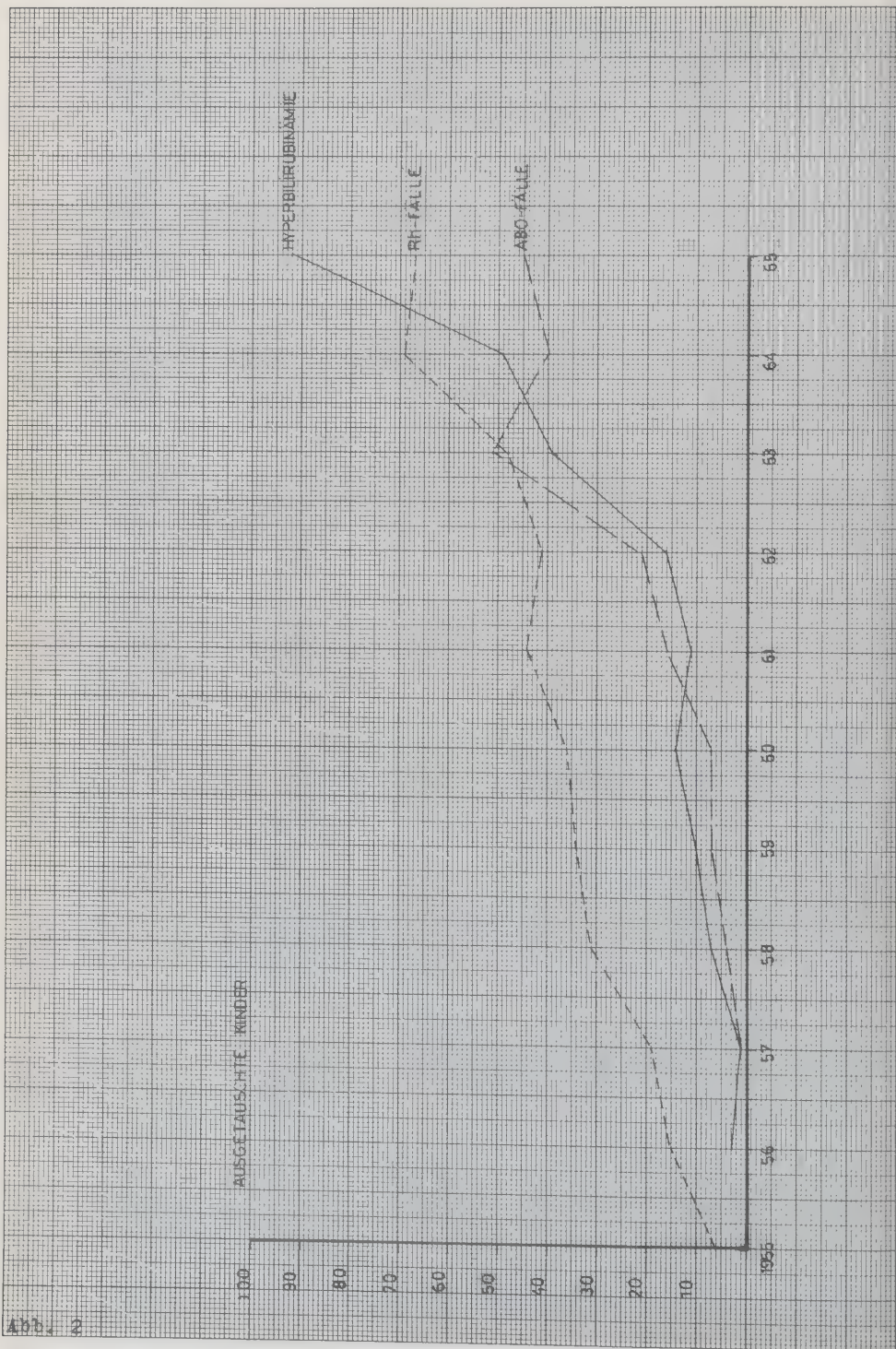
B. Austauschtransfusionen in Abhängigkeit von
der Anzahl der behandelten Kinder

Nicht alle Kinder, die wegen eines Morbus haemolyticus neonatorum behandelt wurden, sind ausgetauscht worden (Tab. 2).

Tabelle 1

AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN IN DER UNI-KINDER- KLINIK MAINZ IN DEN JAHREN VON 1955 - 1965		
Jahre	Gesamtzahl der Austauschtrans- fusionen	Anzahl der ausgetauschten Kinder
1955	6	6
1956	19	18
1957	21	21
1958	52	42
1959	57	51
1960	77	57
1961	93	71
1962	103	78
1963	184	138
1964	194	158
1965	237	204
zus.	1.043	844





- 1.) Bei der Rhesus-Inkompatibilität sind 59 von den 410 wegen Erythroblastose aufgenommenen Kindern nicht ausgetauscht worden. Die Gründe dafür sind:
 - a) 13 Kinder starben vor der Austauschtransfusion. Meist waren sie zu spät in klinische Behandlung gekommen, der Bilirubin Spiegel war in einzelnen Fällen auf über 40 mg % angestiegen, dabei kamen Werte bis 47 mg % vor.
 - b) Bei 20 Kindern erübrigte sich ein Blutaustausch, weil trotz der gegebenen Rh-Konstellation der Coombstest negativ ausfiel.
 - c) Bei 26 Kindern, die nach dem dritten Tag eingewiesen wurden, verzichtete man auf die Austauschtherapie, weil der Nabel nicht mehr für den Eingriff geeignet war. Man ging bei dem relativ guten Allgemeinbefinden dieser Kinder nicht das Risiko ein, das mit einem Austausch verbunden ist. In der Mehrzahl dieser Fälle wurden mehrere kleine Bluttransfusionen durchgeführt.
- 2.) Die gleichen Gründe für eine Nichtdurchführung der Austauschtherapie können auch für die ABO-inkompatiblen Kinder genannt werden. Hier kommt noch hinzu, daß die Therapie nicht so streng wie bei den Rhesus-Fällen indiziert ist und man eine notwendige Austauschtransfusion meist von der Höhe des Serum-Bilirubin-Spiegels abhängig macht.

Tabelle 2

	MORBUS HÄMOLYTICUS NEONATURUM						HYPERBILIRUBINÄMIE	
	Behandelte Kinder			Ausgetauschte Kinder			Beh. Kinder	Ausget. Kinder
Jahre	Rh /rh	ABO	zus.	Rh /rh	ABO	zus.		
1955	9	0	9	6	0	6	18	0
1956	19	0	19	15	0	15	20	3
1957	26	1	27	19	1	20	14	1
1958	38	4	42	31	4	35	23	7
1959	41	7	48	34	7	41	25	10
1960	39	12	51	36	7	43	33	14
1961	49	18	67	44	16	60	26	11
1962	47	27	74	41	21	62	32	16
1963	51	57	108	48	51	99	57	39
1964	78	46	124	69	40	109	72	49
1965	72	63	135	67	45	112	118	92
zus.	469	235	704	410	192	602	438	242

- 3.) Die Höhe des Serum-Bilirubin-Spiegels ist auch maßgebend für die Durchführung eines Blutaustausches bei den an Hyperbilirubinämie erkrankten Kindern. Hier wird in der Regel abgewartet bis der Serum-Bilirubin-Spiegel 15 - 20 mg % übersteigt. Manchmal, und besonders in den ersten Jahren dieser Übersicht öfter, wurde nur mit zweifachen Bluttransfusionen zwischen 20 und 50 ml behandelt und damit das Krankheitsbild zur Abklärung gebracht. In der Regel wurde an mehreren Tagen hintereinander eine solche Bluttransfusion vorgenommen (Tab. 2).

C. Verhältnis der Austauschtransfusionen zur Anzahl der mehrmals ausgetauschten Kinder

In der Regel wird bei einem normalschweren, ausgetragenen Kind die dreifache Blutmenge ausgetauscht, bei einem normalschweren, ausgetragenen Neugeborenen also 1.000 ccm. Bei vielen Kindern genügte ein einmaliger Blutaustausch nicht, um den Serum-Bilirubin-Spiegel wesentlich zu senken. Deshalb wurde am nächsten oder übernächsten Tag ein zweiter Austausch notwendig, gegebenenfalls sogar noch ein dritter. Der mehrmalige Austausch wurde bei den Rh /rh-Fällen häufiger vorgenommen, als bei den ABC-inkompatiblen Kindern, bei denen es während der beobachteten Jahre nie notwendig war, ein drittes Mal auszutauschen. Bei den an einer Hyperbilirubinaemie erkrankten Kindern ist der zweimalige Austausch sehr wenig vorgenommen worden,

Tabelle 3

ZAHL DER KINDER, DIE IN DEN JAHREM VON 1955 - 1965 AUSGETAUSCHT WURDEN																			
Jahre	Rh/rh - Inkompatibilität						ABO - Inkompatibilität						Hyperbilirubinämie						
	♂	♀	zus.	1x	2x	3x	♂	♀	zus.	1x	2x	3x	♂	♀	zus.	1x	2x	3x	
1955	3	3	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1956	9	6	15	14	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	3	0	0	
1957	9	10	19	19	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	
1958	21	10	31	24	7	0	1	3	4	4	0	0	4	3	7	4	3	0	
1959	12	22	34	29	5	0	1	6	7	7	0	0	6	4	10	9	1	0	
1960	21	15	36	23	13	0	2	5	7	2	5	0	9	5	14	12	2	0	
1961	23	21	44	29	15	0	8	8	16	11	5	0	5	6	11	9	2	0	
1962	23	18	41	22	19	0	11	10	21	17	4	0	7	9	16	14	2	0	
1963	34	14	48	23	20	5	19	32	51	39	12	0	16	23	39	36	2	1	
1964	31	38	69	46	20	3	22	18	40	32	8	0	32	17	49	47	2	0	
1965	32	35	67	51	13	3	22	23	45	36	9	0	53	39	92	87	5	0	
zus.	218	192	410	286	113	11	87	105	192	149	43	0	135	107	242	222	19	1	

ein drittes Mal wurde nur ein Kind der Austauschtransfusion zugeführt (Tab. 3).

D. Abhängigkeit der Austauschtransfusionen vom Geschlecht

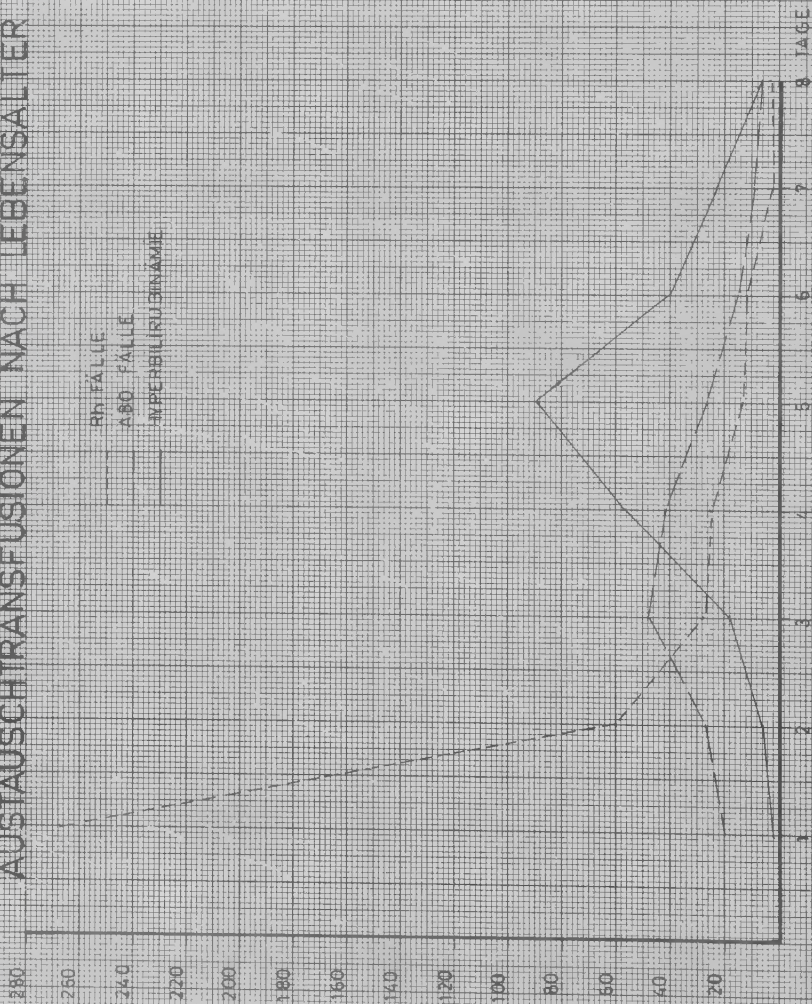
Zur Untersuchung der Geschlechtesverteilung ist der χ^2 -Test das geeignete Verfahren (Tab. 4). Es wurde von der Null-Hypothese ausgegangen, daß sich die Verteilung der Geschlechter bei den beobachteten Krankheitsbildern nicht wesentlich unterscheiden. Die Geschlechtsverteilung bei Rhesus- und ABO-Inkompatibilität, sowie bei der Hyperbilirubinaemie ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 4

		B	E	$\frac{(B - E)^2}{E}$
Rh /rh	♂	218	212,56	0,13
	♀	192	198,62	2,21
ABO	♂	87	100,01	1,50
	♀	105	91,91	0,22
Hyperb.	♂	135	126,16	0,62
	♀	107	103,03	0,31
				4,99

FALLZAH AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN NACH LEBENSALTER

Rh FÄLLE
ASO FÄLLE
HYPERBILIRUBINÄMIE



Nach der Formel 1 ist $\chi^2 = 4,99$. Bei 2 Freiheitsgraden liegt der Grenzwert auf dem 1 % - Niveau bei 9,21; das heißt, man kann nicht behaupten, daß sich die Geschlechtsverteilung bei den beobachteten Krankheitsbildern unterscheidet.

E. Abhängigkeit der Austauschtransfusionen vom Lebensalter

Es muß nun untersucht werden, wann nach der Geburt eine Austauschtransfusion vorgenommen wurde. Diese Frage ist bei der Rhesus-Inkompatibilität vordringlich, da die Prognose um so ungünstiger wird, je später mit dieser Therapie begonnen wird. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß weitaus die meisten der erkrankten Kinder sofort nach der Geburt, also innerhalb des ersten Lebenstages, zur Austauschtransfusion kamen. Leider ist die Zahl der Kinder, die nach dem 2. Lebenstag erst zur klinischen Aufnahme kamen, immer noch recht hoch. (Tab. 5, Abb. 3) Bei allen mit der Verdachtsdiagnose auf Rhesus-Inkompatibilität aufgenommenen Kindern wurde sofort durch die serologischen Tests die Diagnose gesichert und die Austauschtransfusion vorbereitet. Die nach dem ersten Lebenstag ausgetauschten Kinder kamen auch nach diesem Tag erst in klinische Behandlung.

Vergleicht man dagegen die an ABO-Inkompatibilität erkrankten Kinder, sieht man bei den beobachteten Fällen, daß im Gegensatz zu den Rhesus-inkompatiblen Neugeborenen, der Gipfel der Austauschtherapie am 3. und 4. Lebenstag erreicht wird (Tab. 6, Abb. 3). Wie bereits ausgeführt, ist bei diesem

Tabelle 5

AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN NACH LEBENSALTER BEI DER RHESUS - INKOMPATIBILITÄT								
Jahre	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag
1955	5	0	0	0	1	0	0	0
1956	10	2	1	2	0	0	0	0
1957	11	6	0	1	1	0	0	0
1958	17	9	3	1	1	0	0	0
1959	23	6	1	2	1	1	0	0
1960	25	4	2	3	0	2	0	0
1961	26	6	5	2	4	1	0	0
1962	23	9	4	0	1	1	1	2
1963	30	4	5	5	3	1	0	0
1964	50	5	2	6	1	4	1	0
1965	47	9	5	3	0	2	0	1
zus.	267	60	28	25	13	12	2	3

Tabelle 6

AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN NACH LEBENSALTER BEI DER ABO - INKOMPATIBILITÄT								
Jahre	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag
1955	0	0	0	0	0	0	0	0
1956	0	0	0	0	0	0	0	0
1957	0	0	1	0	0	0	0	0
1958	0	1	2	1	0	0	0	0
1959	2	1	1	2	0	1	0	0
1960	0	0	2	2	0	3	0	0
1961	2	6	2	5	0	0	1	0
1962	2	3	7	1	3	3	1	1
1963	11	8	10	7	9	1	2	3
1964	1	4	14	13	5	2	1	0
1965	2	4	9	10	9	5	4	2
zus.	20	27	48	41	26	15	9	6

Tabelle 7

AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN NACH LEBENSALTER BEI DER RHESUS UND ABO-INKOMPATIBILITÄT								
Jahre	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag
1955	5	0	0	0	1	0	0	0
1956	10	2	1	2	0	0	0	0
1957	11	6	1	1	1	0	0	0
1958	17	10	5	2	4	1	2	0
1959	25	7	2	4	1	2	0	0
1960	25	4	4	5	0	5	0	0
1961	28	12	7	7	4	1	1	0
1962	25	12	11	1	4	4	2	3
1963	41	12	15	12	12	2	2	3
1964	51	9	16	19	6	6	2	0
1965	49	13	14	13	9	7	4	3
zus.	287	87	76	66	39	27	11	9

Tabelle 8

AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN NACH LEBENSALTER BEI DER HYPERBILIRUBINAEMIE								
Jahre	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.-10. Tag
1955	0	0	0	0	0	0	0	0
1956	1	0	1	0	1	0	0	0
1957	0	0	0	1	0	0	0	0
1958	1	3	2	1	0	0	0	0
1959	0	0	2	0	5	2	1	0
1960	0	0	0	3	6	3	2	0
1961	0	0	2	2	3	2	1	1
1962	0	0	0	5	3	2	5	1
1963	0	0	2	9	15	6	7	0
1964	0	0	1	18	16	11	1	2
1965	0	3	8	18	40	14	6	3
zus.	2	6	18	57	89	40	23	7

Krankheitsbild die Indicationsstellung zur Durchführung der Austauschtherapie weniger streng; eine verzögerte Einweisung wirkt sich nicht so verschlimmernd auf das Krankheitsbild aus. Außerdem kann man bei laufender Bilirubin-Kontrolle abwarten, ob ein kritischer Wert erreicht wird und erst dann die Therapie einleiten oder aber, bei Rückgang der Bilirubinwerte, ganz auf den Austausch verzichten.

Aus Tab. 7 geht hervor, wann die Kinder mit Morbus haemolyticus neonatorum (Rh.-und ABO-Inkompatibilität zusammengefaßt) ausgetauscht werden. Betrachtet man nun den Zeitpunkt der Austauschtransfusionen bei der Hyperbilirubinaemie, so wird offensichtlich, daß die Indicationsstellung noch weniger streng als bei den ABO-inkompatiblen Kindern ist. Der Gipfel liegt hier beim 5. Lebenstag. Man wartet das Erreichen der kritischen Bilirubingrenze ab und tauscht allgemein nur aus, wenn ein Serum-Bilirubin-Spiegel um 15 - 20 mg % erreicht wird (Tab. 8).

VII. TODESFÄLLE

A. Anzahl der Todesfälle insgesamt

Wenn man der Frage nach dem Erfolg der Therapie nachgeht, darf man die erfreuliche Tatsache konstatieren, daß sich der Prozentsatz der Todesfälle verringert hat. Die Kinder, die an anderen Krankheiten bei gleichzeitig bestehendem Morbus haemolyticus neonatorum gestorben sind, wie Mißbil-

Tabelle 9

Jahre	Behandelte Mhn- Fälle (Rh/rh- u. ABO zusammen	Davon starben	
		Anzahl	%-Zahl
1955	9	3	33
1956	19	7	36
1957	27	3	11
1958	42	1	2
1959	48	5	10
1960	51	4	7
1961	67	4	6
1962	74	6	8
1963	108	3	2,8
1964	124	4	3,2
1965	135	4	3,0
zus.	704	44	

dungen, wurden nicht berücksichtigt. Ferner konnten Totgeborene oder vor der Einweisung in die Kinderklinik Verstorbene nicht in diese Übersicht aufgenommen werden. In Tab. 9 sind alle an der Mainzer Kinderklinik an Morbus haemolyticus neonatorum behandelten Kinder, ohne Rücksicht darauf, ob eine Austauschtherapie vorgenommen wurde, im Verhältnis zur Anzahl und %-Zahl der Gestorbenen, zusammengestellt worden.

Es ist zu berücksichtigen, daß in den früheren Jahren das Krankheitsbild weit weniger bekannt war und nur solche Patienten in klinische Behandlung kamen, die bereits sehr geschädigt und moribund waren. Es ist offensichtlich, daß die Todesrate bei diesen schwerkranken Kindern erheblich höher liegen mußte.

B. Einfluß der Austauschtransfusionen auf die Überlebenschance

Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob von den nicht ausgetauschten Neugeborenen mehr starben, als von den ausgetauschten. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß moribunde Kinder schon vor Therapiebeginn gestorben sind, weil sie entweder zu spät eingewiesen wurden oder weil es sich um lebensunfähige Frühgeborene handelte, die zu der großen Belastung ihrer Unreife noch dieser schweren Krankheit ausgesetzt waren.

Von 26 Kindern, die trotz Austauschtherapie verstorben sind, hatten 13 einen Bilirubinspiegel über 30 mg %. Diese Kinder waren zu spät eingewiesen worden; mit centralen Schäden mußte ge-

Tabelle 10

RHESUS-INKOMPATIBILITÄT		
	Mit AT	Ohne AT
Überlebende	384	46
Gestorbene	26	13

Tabelle 11

ABO - INKOMPATIBILITÄT		
	Mit AT	Ohne AT
Überlebende	190	40
Gestorbene	2	3

Tabelle 12

HYPERBILIRUBINAEMIE		
	Mit AT	Ohne AT
Überlebende	240	189
Gestorbene	2	7

rechnet werden. Die Austauschtransfusion erfolgte bei ihnen zu spät.

Es wurden bei den beobachteten Fällen keine Mängel der Austauschtechnik gefunden, auf die der Tod eines der Kinder zurückzuführen wäre.

Aus den Tabellen 10 - 12 ist das Verhältnis der Überlebenden zu den Gestorbenen mit und ohne Austauschtherapie sowohl bei den Rh /rh- und ABO-Fällen, als auch bei den Hyperbilirubinaemien, dargestellt. Zur Klärung der Frage, ob mehr Kinder ohne Blutaustausch, als solche mit dieser Therapie behandelten, gestorben sind, eignet sich das χ^2 -Verfahren in seiner vereinfachten Form, dem Vierfelderschema. Bei der Rhesus-Inkompatibilität (Tab. 10) ergibt χ^2 nach der Formel 3 14,67. Bei 1 Freiheitsgrad liegt der Grenzwert auf dem 1 % - Niveau bei 6,635; man kann also behaupten, daß die Kinder, die mit Austauschtransfusionen behandelt wurden, größere Überlebenschancen haben.

Bei der ABO-Inkompatibilität (Tab. 11) und bei der Hyperbilirubinaemie (Tab. 12) ergibt χ^2 nach der Formel 3 den Wert 3,54 bzw. 3,35. Bei 1 Freiheitsgrad liegt der Grenzwert auf dem 1 % - Niveau in beiden Fällen bei 6,635, das heißt, man kann nicht behaupten, daß Kinder ohne Austauschtherapie bei der ABO-Inkompatibilität und der Hyperbilirubinaemie häufiger gestorben sind.

VIII. BLUTGRUPPEN DER KINDER UND DEREN MÜTTER

A. Blutgruppenbeziehung Mutter - Kind

In Tabelle 13 sind die kindlichen Blutgruppen in

Beziehung gesetzt zu den Blutgruppen ihrer Mütter. Es wurden, wie auch in den folgenden Tabellen, nur Patienten aufgenommen, bei denen gleichzeitig mit den kindlichen, auch die mütterlichen Blutgruppen aus den Krankenblättern zu ermitteln waren.

B. Unterschiede der Häufigkeit der einzelnen Blutgruppen zur Norm der Bevölkerung

Die Frage nach der Häufigkeit der Blutgruppen bei den erkrankten Kindern und deren Mütter und ihre Unterschiedlichkeit zur Norm der Bevölkerung liegt nahe. Es ist dabei zu beachten, daß die regionale Verteilung der klassischen Blutgruppen des ABO-Systems innerhalb Deutschlands gewisse Unterschiede aufweist. In Rheinland-Pfalz wird folgende Verteilung der ABO-Faktoren angetroffen:

O	A	B	AB	in %
37,8	50,5	8,2	3,5	100,0

(WALTER 73)

Diese Zahlen wurden bei den folgenden Untersuchungen zu Grunde gelegt. Dabei wurden die %-Zahlen absolut genommen und auf 1.000 bezogen.

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Blutgruppen der erkrankten Kinder, Tabelle 15 die der Mütter dieser Kinder.

Tab. 14

Blutgruppen der erkrankten Kinder					
	A	B	AB	O	zus.
RH /rh	191	29	7	166	393
ABO	144	37	5	5	191
Hyperbil.	79	21	8	55	163
zus.	414	87	20	226	747

Tab. 15

Blutgruppen der Mütter erkrankter Kinder					
	A	B	AB	O	zus.
RH /rh	219	28	16	130	393
ABO	6	7	0	178	191
Hyperbil.	83	14	5	61	163
zus.	308	49	21	369	747

Aus den Tabellen geht klar hervor, daß die an einer ABO-Inkompatibilität erkrankten Kinder fast ausschließlich die Blutgruppe A und B haben, wobei

A bei weitem überwiegt; AB und O sind sehr selten anzutreffen. Die Mütter dieser Kinder haben fast immer die Blutgruppe O. Damit scheint erwiesen, daß Kinder von O-Müttern am meisten gefährdet sind (20,38).

Zur Prüfung, ob bei der Rhesus-Inkompatibilität und der Hyperbilirubinaemie auch eine von der Norm abweichende Blutgruppenverteilung herrscht, eignet sich das χ^2 -Verfahren. Als Null-Hypothese wird angenommen, daß bei diesen Fällen keine abweichende Blutgruppenverteilung anzutreffen ist.

Tabelle 16

Blutgruppenverteilung der Kinder				
		B	E	$\frac{(B - E)^2}{E}$
Rhesus-Inkompatibilität	A	191	195,74	0,113
	B	29	33,06	0,497
	AB	7	12,56	2,461
	O	166	151,29	1,045
Hyperbilirubinaemie	A	79	81,19	0,059
	B	21	13,83	3,718
	AB	8	5,24	2,003
	O	55	62,74	0,955
Normale Blutgruppenverteilung bei 1.000 Personen	A	505	498,07	0,096
	B	82	84,83	0,094
	AB	35	32,13	0,305
	O	378	384,96	0,125
				11,471

Nach der Formel 1 ist χ^2 11,471. Bei 6 Freiheitsgraden liegt der Grenzwert auf dem 1 % - Niveau bei 16,812, das heißt, man kann nicht behaupten, daß die Blutgruppen-Verteilung bei der Rhesus-Inkompatibilität und der Hyperbilirubinaemie von der Normalverteilung der Bevölkerung abweicht. Das gilt vorerst für die erkrankten Kinder. In Tabelle 17 soll die gleiche Frage bei den Müttern der erkrankten Kinder untersucht werden.

Tabelle 17

Blutgruppenverteilung der Mütter von an Rh /rh.-Inkompatibilität und Hyperbilirubinaemie erkrankten Kindern				
		B	E	$\frac{(B - E)^2}{E}$
Rhesus-Inkompatibilität	A	219	203,82	1,131
	B	28	31,32	0,352
	AB	16	14,14	0,245
	O	130	143,71	1,308
Hyperbilirubinaemie	A	83	84,54	0,028
	B	14	12,99	0,079
	AB	5	5,87	0,129
	O	61	59,61	0,023
Normale Blutgruppenverteilung bei 1.000 Personen	A	505	518,64	0,359
	B	82	79,07	0,109
	AB	35	35,99	0,027
	O	378	365,68	0,404
				4,203

Nach der Formel 1 ist χ^2 4,203. Bei 6 Freiheitsgraden liegt der Grenzwert auf dem 1 % - Niveau bei 16,812, das heißt, man kann auch im Falle der Mütter von an Rh /rh - Inkompatibilität und Hyperbilirubinaemie erkrankten Kindern nicht behaupten, daß die Blutgruppenverteilung von der Verteilung in der Bevölkerung abweicht.

IX. DER BILIRUBIN-SPIEGEL VOR DER AUSTAUSCHTRANSFUSION

Auf die Bedeutung des Bilirubin-Spiegels wurde schon hingewiesen. Bei der Rh /rh - Erythroblastose sinkt die Überlebensrate - auch nach erfolgtem Austausch - proportional dem Anstieg des Bilirubin-Spiegels im Serum. Wie schon bemerkt, verstarben 13 Kinder, also die Hälfte der nach dem Blut-austausch verstorbenen, an centralen Schäden mit einem Bilirubin-Spiegel von über 30 mg %. (Alle Daten über den Bilirubin-Spiegel im Serum sind in mg % angegeben und geben die Werte wieder, die vor der Austauschtherapie gemessen wurden.) Trotzdem besteht auch noch Hoffnung, eine erfolgreiche Therapie bei hohem Bilirubin-Spiegel durchzuführen. Von 47 Kindern, die mit einer Bilirubin-Konzentration von über 30 mg % ausgetauscht wurden, konnten demnach 34 als gebessert oder geheilt entlassen werden. Wahrscheinlich macht sich später bei manchen dieser Patienten noch ein Cerebral-

schaden bemerkbar. In dieser Übersicht wurden keine Nachuntersuchungen aufgestellt, es muß aber angenommen werden, daß viele der als geheilt oder gebessert entlassenen Kinder Spätschäden aufweisen. Krömer und Kivelitz berichten über langfristige Katamnesen bei Spätaustauschten mit hohem Bilirubin-Spiegel und warnen vor übertriebener Hoffnung. Sie fordern, daß die mit Austauschtransfusionen behandelten Kinder längere Zeit zur Nachschau bestellt werden müssen und geben an, daß in ihrem Krankengut von 60 Kindern, die von 1951 bis 1957 behandelt wurden, nur ein Viertel als frei von körperlichen und geistigen Ausfällen und damit als geheilt gelten konnten. Sicher haben sich seitdem die Verhältnisse gebessert, trotzdem scheint eine wiederholte Nachuntersuchung besonders bei den Fällen mit hohem Bilirubin-Spiegel streng indiziert zu sein, um Kinder mit spastischen Cerebralpareesen rechtzeitig einer geeigneten Behandlung zuzuführen. (44)

Im Gegensatz zu der sehr strengen Indikationsstellung zum Blutaustausch bei der Rhesus-Inkompatibilität, kann bei den Kindern mit ABO-Unverträglichkeit und noch mehr bei den Hyperbilirubinaemiefällen die Austauschtherapie von der Höhe des Serum-Bilirubin-Spiegels abhängig gemacht werden, zumal, da dieser wesentlich langsamer als bei den Rh /rh-Fällen ansteigt.

Tabelle 18

Serum-Bilirubin-Spiegel in mg %			
Bil. in mg %	Rh /rh- Fälle	ABO- Fälle	Hyperbil.- Fälle
Bis 10	157	14	2
10 - 15	61	33	14
15 - 20	74	61	78
20 - 25	45	46	107
25 - 30	26	21	25
über 30	47	17	16
zus.	410	192	242

X. DISKUSSION

Die Letalität des unbehandelten Morbus haemolyticus neonatorum beträgt etwa 60 - 80 %. Die Quote neurologischer und geistiger Defekte bei den Spontan-Überlebenden liegt um 20 - 30 %. Mit Einführung der Austauschtransfusion haben sich diese Aussichten grundlegend gebessert (38). Nach Erhebungen von 1964 sind es in Deutschland aber immer noch etwa 3.000 Neugeborene, die jährlich infolge eines Morbus haemolyticus neonatorum, hauptsächlich an der Rh-Erythroblastose, sterben oder schwere gesundheitliche Schäden erleiden. (34, 59)

Die Erwartungshäufigkeit der Rh-Erythroblastosen liegt bei etwa 0,5 % aller Geburten. Rund 15 % der Bevölkerung sind rh-negativ. Womit rund 14 % aller Ehen die bekannte Konstellation Frau d /Mann D haben. Da aber rund 66 % der Bevölkerung und Ehemänner gemischterbig D /d sind, da weiter die zur Sensibilisierung der Mutter notwendige fetomaternelle Transfusion nur in rund 20 % aller Schwangerschaften stattfindet, da ferner zur Sensibilisierung meist mehrere Übertritte nötig sind und somit meist - nicht immer - das erste Kind nicht erkrankt, und da schließlich auch bei wiederholtem Übertritt nur etwas über 50 % der Mütter tatsächlich sensibilisiert werden, resultiert ziemlich genau statt 14 % eine Häufigkeit von etwa 0,5 % (38).

Nachdem heute die Austauschtransfusion technisch weitgehend vervollständigt ist, und zur täglichen Routine größerer Kliniken gehört, ist das Risiko

des Eingriffs auf nahezu Null gesunken.

Eine zweite Voraussetzung zur Senkung der Verlustquote ist die lückenlose und rechtzeitige Erfassung aller betroffenen Kinder. Leider ist das bisher erst teilweise gelungen. Die gezielte Aufklärung und Fortbildung der Ärzte wird erst in jüngster Zeit intensiver und ist immer noch ungenügend, im Gegensatz zu schon viel früher regelmäßig durchgeführten Fortbildungskursen für Hebammen. Die Erythroblastose-Vorsorge fiel bis jetzt in Kompetenz der Länder und wurde somit sehr unterschiedlich gehandhabt. Ab 1966 ist eine Regelung auf Bundesebene zu erwarten.

In den Ostblockstaaten gibt es die obligate Klinikgeburt, die Erfolge sind entsprechend. Wenn auch alle Zwangsmaßnahmen abzulehnen sind, sollte dennoch eine 100-%-ige Erfassung möglich sein, so wie in Norwegen schon 1963 99 % aller rh-negativen Schwangeren bekannt waren (64). Dabei bleibt natürlich offen, ob bei jeder gesicherten Rhesus-Unverträglichkeit eine Erythroblastose auftritt und eine Austauschtransfusion notwendig wird.

Bei der Auswertung des Zahlenmaterials dieser Übersicht kann man erfreulicherweise feststellen, daß die Anzahl der ausgetauschten Kinder von Jahr zu Jahr gestiegen ist. Die Ursache für diesen Anstieg besteht in einer häufigeren Erkennung der Krankheit durch die einweisenden Ärzte und der bei immer mehr Schwangeren durchgeführten Vorsorge-Untersuchung. Nach von Manger-König sind jedoch 1961 im Bundesgebiet nicht einmal die Hälfte der behandlungsbedürftigen Kinder einer Austauschtransfusion zugeführt worden (49). In ländlichen Gebieten liegt das Defizit noch wesentlich höher (38), in Gebieten

mit allgemein durchgeführten freiwilligen Mütterpaßaktionen viel geringer (46).

Betrachtet man die Situation in Rheinland-Pfalz, einem Land mit etwa 3,5 Mill. Einwohnern, muß man berücksichtigen, daß lange Zeit die Universitäts-Kinderklinik Mainz das einzige Zentrum für Austauschtransfusionen war und nur dort eine vorbildliche Blutbank zur Verfügung stand. Das heißt, fast alle erkannten Erythroblastose-Fälle des Landes wurden in Mainz behandelt, ausgenommen die Kinder aus den Randgebieten, die in Homburg /Saar, Saarbrücken, Heidelberg, Mannheim, Bonn und Köln ausgetauscht wurden. Ein gewisser Ausgleich kam dadurch zustande, daß von den hessischen Nachbargebieten ein großer Prozentsatz der erkrankten Neugeborenen in Mainz behandelt wurde, bis vor zwei Jahren in Wiesbaden ein neues Austauschzentrum entstand. Zahlenmäßig sind alle diese Fälle nicht zu erfassen.

Inzwischen ist das Einzugsgebiet der Mainzer Universitäts-Kinderklinik kleiner geworden. Bis Anfang 1965 wurden neue Austauschzentren in Koblenz, Kirchen /Sieg, Andernach, Montabaur, Trier, Wittlich, Kaiserslautern, Kusel und Ludwigshafen errichtet (59). Daraus erklärt sich auch die Stagnation der Anzahl ausgetauschter Kinder in der Mainzer Klinik in den letzten beiden Jahren. Andererseits kann man sagen, daß die Zahl der erfaßten erkrankten Neugeborenen immer noch zunimmt, sonst wäre nach Einrichtung der neuen Zentren in Mainz zumindest 1965 weit weniger Kinder behandelt worden.

Das Ministerium des Inneren des Landes Rheinland-Pfalz bemühte sich in den letzten Jahren in lobens-

werter Weise weitere Austauschzentren und Untersuchungsstellen für Blutgruppenuntersuchungen einzurichten, ferner wurde die lange vernachlässigte Aufklärung der Ärzteschaft intensiviert. In mehreren Verordnungen und Erläuterungen des Innenministeriums und der Kassenärztlichen Vereinigungen wurden die Ärzte mit dem Krankheitsbild und der Durchführung der Erythroblastose-Vorsorge besser bekannt gemacht (35, 36, 59, 60).

In jüngster Zeit konnte die Kassenärztliche Bundesvereinigung, nachdem vorher die Durchführung und Kosten dieser Schwangeren-Vorsorge-Untersuchungen verschiedentlich geregelt waren, mit den gesetzlichen Krankenkassen einheitliche Verträge abschließen. Es gibt jetzt sogenannte Schwangerschaftsbescheinigungen als Antrag auf Ausstellung eines Mutterschaftsvorsorgescheines und Überweisungsscheine für serologische Untersuchungen in bestimmten Untersuchungsstellen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge. Diese Vereinbarung tritt nach der Unterzeichnung Ende Aug. 1966 in Kraft; die Mutterschaftsvorsorge wird somit Leistung der gesetzlichen Krankenkassen (76).

Die Ärzte sind angehalten, besondere Sprechstundenblätter für Schwangere anzulegen und bei jeder werdenden Mutter - sofern die Blutformel noch nicht bekannt ist - Blutgruppe und Rhesus-Faktor bestimmen zu lassen. Außerdem sollte bei allen Schwangeren das Blut auf Antikörper untersucht werden. Da der Grad der Gefährdung der Frucht durch eine Sensibilisierung der Schwangeren unterschiedlich ist, empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- a) Bei Erstgebärenden mit unverdächtiger Anamnese (keine Fehlgeburten, keine Übertragung von Blut und keine Gewebetransplantationen) ist in der 25. - 28. Schwangerschaftswoche eine Untersuchung des Blutes auf Antikörper, Blutgruppen und Rhesus-Faktor durchzuführen.
- b) Bei Rh-positiven Mehrgebärenden genügt eine Antikörperbestimmung in der 25. - 28. Schwangerschaftswoche.
- c) Bei Mehrgebärenden, deren Blutformel noch nicht bekannt ist, empfiehlt sich die Untersuchung von Blutgruppen und Rhesus-Faktor bereits in der 9. - 16. Schwangerschaftswoche. Stellt sich dabei heraus, daß sie Rh-positiv sind, so kann wie unter b) verfahren werden.
- d) Bei rh-negativen Mehrgebärenden, ferner bei Schwangeren mit verdächtiger Anamnese (Totgeburten, Fehlgeburten, Bluttransfusionen, Gewebetransplantationen, positiver Antikörperbefund) soll eine Antikörperuntersuchung bereits in der 9. - 16. Schwangerschaftswoche und weitere Kontrollen in der 25. - 28. und in der 33. - 36. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, um das Auftreten von Antikörpern auszuschließen.

Es sollen ca. 8 ml Blut ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen eingesandt werden. Eine genaue Beschriftung des Röhrchens und die Unterschrift der Schwangeren auf dem Einsendungsvordruck ist nötig. Anamnestische Angaben der Schwangeren sollten dem Untersucher mitgeteilt werden. Ist eine Gefährdung der Frucht zu befürchten, sollte die werdende Mutter in eine geeignete Klinik aufgenommen werden. Damit

ist gewährleistet, daß das evtl. geschädigte Kind sofort nach der Geburt einer geeigneten Therapie zugeführt werden kann.

Bei Schwangeren, bei denen keine vorsorgenden Blutuntersuchungen durchgeführt wurden, besonders häufiger Fall bei Hausgeburten, ist auf die Gelbfärbung des Fruchtwassers und der Nabelschnur zu achten. Diese Zeichen und ein unmittelbar nach der Geburt und in den ersten 24 - 36 Lebensstunden auftretender Icterus des Neugeborenen sowie besonders intensiver oder verlängerter Icterus neonatorum weisen auf einen Morbus haemolyticus neonatorum hin. Folgende Warnzeichen sind ferner zu beobachten: Anaemie (unter 100 % Sahli), Vermehrung der Erythroblasten und Retikulozyten, weiterhin Vergrößerung von Leber und Milz und ein eventuell schon bestehender Hydrops. Das Fehlen des einen oder mehrerer dieser Zeichen schließen das Vorliegen eines Morbus haemolyticus neonatorum keineswegs aus.

Wie schon beschrieben, ist in den letzten Jahren das Krankheitsbild der Hyperbilirubinaemien anderer Genese, bei denen kein Morbus haemolyticus neonatorum vorliegt, sprunghaft angestiegen. Diese Kinder sind ebenfalls einer Austauschtherapie zuzuführen; die Indication dazu ergibt sich aus einem Icterus, der sich wenige Tage nach der Geburt immer massiver entwickelt. Die Prognose bei entsprechender Therapie ist sehr günstig.

Bei diesem Vorgehen werden praktisch 100 % der Erythroblastosefälle erkannt und somit jährlich etwa 3.000 Kinder vor Tod oder lebenslangem Siechtum bewahrt (34, 35, 38, 59, 60, 76).

Ein weiterer Fortschritt in der Diagnostik des Morbus haemolyticus neonatorum ist die antenatale Diagnose mit Hilfe der spektrophotometrischen Fruchtwasseruntersuchung, durch transabominale Amniozentese. Zur intrauterinen Therapie bei schwerster haemolytischer Fetalерkrankung durch intrauterine Bluttransfusionen in den fetalen Bauchraum ist zu bemerken, daß dieses Verfahren heute noch sehr gefährlich ist, dennoch aber in Zukunft bei strengster Indikationsstellung die Zahl der schon in utero zum Absterben verurteilten Foeten beim Morbus haemolyticus neonatorum zu senken vermag (45).

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit sollte einen Überblick über die Austauschtransfusionen an der Universitäts-Kinderklinik Mainz in den Jahren 1955 bis 1965 geben und gleichzeitig die Problematik der Früherkennung des Morbus haemolyticus neonatorum und der Erythroblastose-Vorsorge aufzeigen.

In dem beobachteten Zeitraum wurden an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik insgesamt 1.043 Austauschtransfusionen bei 844 Kindern mit Rh- und ABO - Inkompatibilität sowie bei Neugeborenen mit einer Hyperbilirubinaemie anderer Genese, durchgeführt. Der Hauptanteil entfiel auf Kinder mit einer Rh-Erythroblastose.

Die Anzahl der ausgetauschten Kinder stieg kontinuierlich von Jahr zu Jahr. Besonders nahmen

gerade 1965 die Kinder, die wegen Hyperbilirubinämie ohne Inkompatibilität behandelt wurden, sehr stark zu, während die Rh-Fälle leicht zurückgingen. Daraus kann man schließen, daß einerseits die Indikation zur Austauschtransfusion breiter geworden ist, andererseits aber die Anzahl der wegen Rh-Inkompatibilität behandelten Kinder deshalb stagniert, weil inzwischen eine ganze Reihe neuer Austauschzentren in Rheinland-Pfalz neu gegründet wurde, während bis 1964 das Mainzer Einzugsgebiet praktisch das ganze Land umfaßte.

Die Therapie der Wahl beim Morbus haemolyticus neonatorum bleibt weiterhin die Austauschtransfusion mit gruppengleichem heparinisierten rh-negativem Blut. Eine wirksame medicamentöse Behandlung gibt es nicht, ebenso kann man bisher die Sensibilisierung der Schwangeren noch nicht verhindern. Bei der heutigen vollkommenen Technik der Austauschtransfusion ist das Risiko des Eingriffs auf nahezu Null gesunken. Leider aber werden noch immer viele Kinder zu spät dieser Therapie zugeführt. Allein durch eine noch wirksamere Aufklärung und Fortbildung der Ärzte, eine allgemein durchgeführte Erythroblastose-Vorsorge-Untersuchung der Schwangeren und somit einer frühen Erfassung der gefährdeten Kinder, ist diesem Mangel abzuhelpen. Wird bei der Schwangeren-Vorsorge-Untersuchung ein entsprechender Befund erhoben, ist ein obligate Klinikentbindung angezeigt. Es muß nochmals betont werden, daß bei der Rh-Inkompatibilität sofort nach der Geburt ausgetauscht werden muß, um eine Cerebralschädigung mit allen ihren verheerenden Folgen zu

vermeiden. Bei Vorliegen einer ABO-Unverträglichkeit und einer Hyperbilirubinaemie kann die Indikation für einen Blutaustausch weiter gefaßt werden; in der Regel ist hier eine Austauschtransfusion sofort nach der Geburt nicht nötig, sondern der Zeitpunkt wird von der Schwere des klinischen Bildes und der Höhe des Bilirubinspiegels abhängig gemacht.

In den letzten beiden Jahren ergriffen die ärztlichen Standes-Organisationen und die zuständigen staatlichen Stellen in lobenswerter Weise die Initiative. Die Schwangeren-Vorsorge-Untersuchung wurde Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Die frühzeitige Erkennung gefährdeter Fälle ist damit grundsätzlich gewährleistet. Sind sich jeder Arzt und jede Hebamme ihrer Verantwortung bewußt, so können jährlich ca. 3.000 Kinder vor sicherem Tod oder vor bleibenden Schäden, wie Schwachsinn und spastischen Cerebralpareesen, bewahrt werden.

XII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Betke, K.:
Protrahierte Verlaufsformen von Icterus gravis und ihre Behandlung durch Austauschtransfusion.
Mschr. Kinderheilk. 103: 477 - 480 (1955)
2. Braun, O. H. und H. Plückthun:
Zur Verwendung von Blutkonserven im geschlossenen System bei Kindern.
Mschr. Kinderhk. 105: 346 - 349 (1957)
3. Braun, L., J. Proenca und G. Flatz:
Zur Anwendung von Humanalbumin vor der Austauschtransfusion.
Mschr. Kinderhk. 113: 465 - 467 (1965)
4. Breuning, M.:
EKG während der Austauschtransfusion bei Früh- und Neugeborenen.
Mschr. Kinderhk. 114: 119 - 121 (1966)
5. Breuning, M.:
Die Veränderungen des Serumeiweißbildes bei reif- und frühgeborenen Neugeborenen infolge einer Blutaustauschtransfusion.
Mschr. Kinderhk. 113: 707 (1965)
6. Bube, F. W.:
Zur serologischen Diagnostik der ABO-Erythroblastose.
Z. Kinderhk. 95: 231 - 236 (1966)
7. Dahr, P., K. H. Schäfer und A. Stadtmüller:
Die Zusammenarbeit des Geburtshelfers, des Kinderarztes und des Serologen bei der Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1953)

8. Damerow, R.:
Morbus haemolyticus neonatorum infolge ABO-Inkompatibilität und seltene foetogene Sensibilisierungen.
Erg. inn. Med., NF:
Bd. 19: 132 - 205 (1963)
9. Dieckhoff, J., B. Schneeweiß, R. Schicke und U. Wiegand:
Zur Wirkung von Human-Albumin bei Austauschtransfusionen.
Kinderärztl. Praxis, Leipzig,
30: 337 und 381 - 389 (1962)
10. Dietrich, H.:
Die Spätanämie beim Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System.
Mschr. Kinderhk. 112: 77 - 79 (1964)
11. Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage Basel 1960
12. Dux, E., Z. Kovacs und L. Pataki:
Die Änderung der Thrombocytenzahl nach Austauschtransfusion bei Neugeborenen.
Mschr. Kinderhk. 111: 128 - 131 (1963)
13. Essigke, G.:
Zur Frage der Leberschädigung bei Morbus haemolyticus neonatorum.
Mschr. Kinderhk. 107: 1 - 5 (1959)
14. Falk, W.:
Beiträge zur Ätiologie, Pathogenese und Klinik des Kernikterus.
Z. Kinderhk. 80: 97 - 110 (1957)
15. Feer, E. und H. Kleinschmidt:
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
20. Auflage (1962)

16. Fischer, K.:
Diagnose und Therapie der fetalen Erythroblastose des ABO-Systems unter Berücksichtigung einer neuen serologischen Untersuchungsmethode.
Mschr. Kinderhk. 107: 115 - 117 (1959)
17. Fischer, K.:
Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961)
18. Fischer, K. und A. Witte:
Erfahrungen mit der Blutaustauschtransfusion Neugeborener bei Verwendung von Heparinblut.
Mschr. Kinderhk. 108: 409 - 411 (1960)
19. Fischer, K.:
Grundlagen und Organisation des Blutaustausches in einer Klinik.
Mschr. Kinderhk. 111: 201 - 207 (1963)
20. Fanconi, G. und A. Wallgren:
Lehrbuch der Pädiatrie.
Schwabe und Co. - Verlag Basel /Stuttgart
7. Auflage (1963)
21. Freda, V. J. und G. Gorman:
Vielversprechende Klinische Versuche mit Anti-Rh-Gammaglobulin
referiert in Med. Tribune, Ausgabe für Deutschland Nr. 26: 1 (Juli 1966)
22. Friederiszick, F. K. und W. Toussaint:
Nebenwirkungen eines modernen "Langzeitsulfonamids" bei therapeutischer Anwendung im Säuglingsalter.
Med. Klin. 55: 459 (1960)
23. Gallasch, E. H., H. Kellner und F. Specht:
Zum Erfolg der Prophylaxe cerebraler Manifestationen des Morbus haemolyticus neonatorum.
Mschr. Kinderhk. 110: 244 - 256 (1962)

24. Gallasch, E. H.:
Beiträge zur Frage des Verbleibens mütterlicher
Antikörper bei erythroblastotischen Neugeborenen.
Mschr. Kinderhk. 105: 445 - 448 (1957)
25. Hässig, A.:
Aktuelle Probleme der Bluttransfusion.
Fortschr. Med. 84: 239 - 242 (1966)
26. Hanssler, H. und M. Tanaka:
Über Veränderungen der Erythrocytengröße wäh-
rend der Austauschtransfusion.
Mschr. Kinderhk. 108: 377 - 380 (1960)
27. Hanssler, H., H. Kutschera, Aichberger und
H. Schöck:
Zur Frage des Calcium-Bedarfs bei Austausch-
transfusionen mit Citratblut.
Mschr. Kinderhk. 113: 7 - 9 (1965)
28. Haupt, H. und H. Krebs:
Voraussetzung und Technik der Austauschtrans-
fusion bei Morbus haemolyticus neonatorum.
Kinderärztliche Praxis, Leipzig, 29:
191 ff und 239 ff (1961)
29. Haussmann, A.:
Die Beeinflussung der Zähne durch die Ery-
throblastose.
Med. Diss. Mainz (1965)
- 29a Hempel, H. C. und C. Schmidt:
Medikamentöse Zusatztherapie zum Blutaus-
tausch bei Morbus haemolyticus neonatorum.
Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 25: 57 - 65 (1957)
30. Huth, E.:
Zur Transfusionsbehandlung des Icterus gravis
neonatorum mit Rh-positivem und mütterlichem
Blut.
Arch. Kinderhk. Stuttgart 135: 1 - 7 (1948)

31. Joppich, J.:
Austauschtransfusion bei Neugeborenen durch
gleichzeitige Katheterisierung der Nabel-
arterie und Nabelvene.
Mschr. Kinderhk. 109: 380 - 381 (1961)
32. Kaloud, H.:
Über den Wert serologischer und klinischer Be-
funde für die Diagnose der ABO-Inkompatibilität.
N. österr. Zschr. Kinderhk. 6: 284 - 302 (1961)
33. Kaloud, H. und H. Messner:
Über die Bedeutung der Austauschtransfusion
bei Morbus haemolyticus neonatorum durch
ABO-Inkompatibilität.
N. österr. Zschr. Kinderhk. 5: 16 - 23 (1960)
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung:
Morbus haemolyticus neonatorum
Blutgruppen- und Antikörperuntersuchungen
bei Schwangeren zur Früherkennung des
Morbus haemolyticus neonatorum.
Merkblatt Mai 1964
35. Kassenärztliche Vereinigung Rheinhessen:
Richtlinien des Bundesausschusses für Ärzte
und Krankenkassen über die ärztliche Betreu-
ung während der Schwangerschaft und nach der
Entbindung vom 8.12.1965.
Sonderrundschreiben vom 18.3.1966
36. Kassenärztliche Vereinigung Rheinhessen:
Durchführung von Mutterschaftsvorsorgemaß-
nahmen auf dem Ersatzkassensektor.
Sonderrundschreiben vom 20.7.1966

37. Kepp, R. und G. Oehlert:
Aktuelle Probleme des Morbus haemolyticus neonatorum.
Beilageheft zu Bd. 160 der Zeitschrift für Geburtshilfe.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1963)
38. Keuth, U. und K. Bartel:
Das Problem der Erfassung der Neugeborenen-Erythroblastosen.
Dtsch. Aerzteb. 60: 482 - 485 (1963)
39. Kölbl, H.:
Erfahrungen der Bluttransfusionstherapie an der Univ.-Kinderklinik in Wien.
Mschr. Kinderhk. 103: 368 - 373 (1955)
40. Köttgen, U. und E. Braun:
Frühgeburt und Kernikterus.
Z. Kinderhk. 76: 454 - 461 (1955)
41. Koller, S.:
Statistische Auswertungsmethoden in:
Biochemisches Taschenbuch, Hrsg. v. H. M. Rauen
2. Teil, Berlin - Göttingen - Heidelberg
2. Aufl. S. 954 - 1.046 (1964)
42. Konrad, R. M. und H. Rodeck:
Austauschtransfusion durch die Vena jugularis interna bei Neugeborenen-Erythroblastose.
Mschr. Kinderhk. 106: 518 - 519 (1958)
43. Krebs, H. und H. Haupt:
Klinische Erfahrungen über die Behandlung von 168 Erythroblastosen.
Mschr. Kinderhk. 107: 120 - 121 (1959)
44. Krömer, W. und H. Kivelitz:
Langfristige Katamnesen bei Erythroblastose-Kindern mit Hilfe der klinischen Neurologie, des EEG und von Intelligenztesten.
Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 32: 263 - 268 (1964)

45. Kubli, F.:
Fortschritte in Diagnostik und Therapie des
Morbus haemolyticus neonatorum.
Fortschr. Med. 84: 175 - 179 (1966)
46. Küster, F. und G. Lagarie:
Frühbehandlung von Neugeborenen mit
Morbus haemolyticus neonatorum.
Dtsch. Aerzteb. 62: 2.728 - 2.729 (1965)
47. Lauritzen, C. und W.-D. Lehmann:
Die Bedeutung der Steroidhormone für die
Entstehung von Hyperbilirubinaemie und
Icterus neonatorum.
Z. Kinderhk. 95: 143 - 154 (1966)
48. Lüders, D.:
Kombinierte Rh- und ABO-Erythroblastose.
Mschr. Kinderhk. 112: 407 - 415 (1964)
49. v. Manger-Koenig, L.:
Stand der Organisationen von Austausch-
transfusionszentralen in der Bundesrepu-
blik Deutschland.
Mschr. Kinderhk. 111: 207 - 211 (1963)
50. v. Manger-Koenig, L.:
Vortr. Dtsch. Ges. Gynäkol., Hamburg, 9.10.1962
referiert bei:
Keuth, U. und K. Bartel:
Das Problem der Erfassung der Neugeborenen-
Erythroblastosen.
Dtsch. Aerzteb. 60: 482 - 485 (1963)
51. Martius, G.:
Das Symptom des Ikterus in der Neugeborenenzeit.
Dtsch. med. Wschr. 82: 1.422 - 1.426 (1957)

52. Martius, G.:
Die Pathogenese des Morbus haemolyticus
neonatorum.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1956)
53. Most, O.:
Allgemeine Statistik.
Verlag August Lutzeyer, Baden-Baden
5. Auflage (1956)
54. Opitz, H. und F. Schmid:
Handbuch der Kinderheilkunde.
2. Band, erster Teil.
Springer-Verlag Berlin (1966)
55. Orth, G.-W.:
Die serologische Diagnose der Neugeborenen-
Erythroblastose und Indikation der Austausch-
transfusion.
Mschr. Kinderhk. 100: 7 - 10 (1952)
56. Polacek, K.:
Die frühzeitige Indikationsstellung zur Aus-
tauschtransfusion bei haemolytischen Neuge-
borenenenerkrankungen.
Mschr. Kinderhk. 111: 6 - 10 (1963)
57. Preisler, O. und J. Schneider:
Die Sensibilisierung der Rh-negativen Frau.
Fortschr. Med. 83: 791 - 792 (1965)
58. Pschyrembel, W.:
Praktische Geburtshilfe. 11. Auflage.
Verlag Walter de Gruyter und Co. Berlin
59. Rheinland-Pfalz, Ministerium des Innern:
Richtlinien für die Durchführung der Erythro-
blastose-Vorsorge vom 1. Febr. 1965

60. Rheinland-Pfalz, Ministerium des Innern:
Änderungen der Richtlinien des Ministeriums
des Inneren für die Durchführung der Ery-
throblastose-Vorsorge vom 1. Febr. 1965.
Mainz, 18. Jan. 1966
61. Ritter, S.:
Veränderungen der Zahnstruktur und -farbe
bei Erythroblastose-Kindern.
Zahnärztl. Welt, Konstanz 10 /11 (1958)
62. Ruckes, J., G. H. Bopp und W. Toussaint:
Histomorphologie der Nabelvene, der Pfort-
ader und des Ductus venosus Arantii des
Früh- und Neugeborenen nach Einführung von
Kunststoffkathetern.
Mschr. Kinderhk. 114: 90 - 93 (1966)
63. Rüger, J.:
Über totalen Blutaustausch bei Neugebo-
renen-Erythroblastose.
Mschr. Kinderhk. 97: 157 - 162 (1947)
64. Seip, M.:
Die Organisation des Blutaustausches in
Norwegen.
Mschr. Kinderhk.: 111: 212 - 214 (1963)
65. Sinios, A.:
Über die Indikation zur Austauschtrans-
fusion beim Neugeborenen.
Mschr. Kinderhk.: 107: 121 - 124 (1959)
66. Soeken, G.:
Kernikterus und Morbus haemolyticus
neonatorum.
Beih. Arch. Kinderhk. 35. Heft (1957)
67. Schäfer, K. H.:
Indikationsstellung und Ausführung der Aus-
tauschtransfusion bei der Erythroblastosis
foetalis.
Mschr. Kinderhk. 99: 208 - 212 (1951)

68. Schellong, G.:
Morbus haemolyticus neonatorum durch
kombinierte Unverträglichkeit im ABO- und
Rh-System.
Mtschr. Kinderhk.: 107: 117 - 119 (1959)
69. Schellong, G.:
Ikterus Neonatorum. Untersuchung über die
physiologische Bilirubinaemie des Neuge-
borenen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962)
70. Schellong, G. und E.-M. Rütten:
Neugeborenen-Erythroblastose.
Dtsch. Aerztebl. 62: 2.321 - 2.326 (1965)
71. Schneider, J. und O. Preisler:
Gegenwärtige Gesichtspunkte zur Verhinderung
der Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter.
Fortschr. Med. 84: 100 - 102 (1966)
72. Thiele, G.:
Corticosteroide in der Schwangerschaft zur
Prophylaxe der Rh- bedingten Fetus-Schädigung.
Med. Diss. Würzburg (1963)
73. Walter, H.:
Untersuchungen über die Häufigkeit der ABO-,
MN- und Rh-Faktoren in Südwestdeutschland.
Acta genet. statist. med. Basel 12: 296 -
311 (1962)
74. Wiener, A. S. und J. B. Wexler:
Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1950)

75. Wiesener, H.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen
zur Prophylaxe des Kernikterus von Frühge-
borenen mit Prednison.
Mschr. Kinderhk. 108: 1 - 5 (1960)
76. Kassenärztliche Bundesvereinigung:
Vierte Vereinbarung über Vordrucke für die
kassenärztliche Versorgung.
Dtsch. Aerztebl. 63: 1.994 - 1.998 (1966)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. F. - K. Friederiszick für die Überlassung des Themas und seine mir jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. U. Köttgen, der mir alle Voraussetzungen bot, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können, danke ich verbindlichst.

Dem Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation, Herrn Professor Dr. S. Koller, und seinen Mitarbeitern danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung des Zahlenmaterials.

Frau Oberregierungsmedizinalrätin Dr. Arndt-Hanser, Leiterin der Transfusionszentrale in der Universitätsklinik Mainz, danke ich für ihre fachliche Beratung.

LEBENS LAUF

Am 30. September 1940 wurde ich, Heribert Hugo Alter, als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Alter und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Müller, in Mainz geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Bingen von 1947 bis 1950 bezog ich das Stefan George-Gymnasium in Bingen, an dem ich im Frühjahr 1960 die Reifeprüfung bestand.

Mein Medizinstudium begann ich in Mainz und bestand im Wintersemester 1962/63 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester in Mainz studierte ich zwei Semester in Wien. Seit dem Wintersemester 1964/65 setzte ich mein Studium wieder in Mainz fort, wo ich im Wintersemester 1966/67 das Staatsexamen bestand.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich im Binger Heilig Geist-Hospital, zuerst auf der Inneren Abteilung und seit 1.11.1967 auf der Chirurgischen Abteilung.

Druck: Ernst Schultz K. G., 653 Bingen